UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1962 N° 25

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT DE L'ICTÈRE GRAVE INFECTIEUX CHEZ L'ENFANT

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1962
devant la
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse
par

LOUIS BAÏSSAS

MEMBRES DU JURY

MM. SOREL, *Président*
VIRENQUE, BARDIER A., BOUISSOU — *Assesseurs*
FICAT, *Suppléant*

1962
IMPRIMERIE DELRIEU
FUMEL

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546523_0060

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT DE L'ICTÈRE GRAVE INFECTIEUX CHEZ L'ENFANT

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1962 N° 25

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT DE L'ICTÈRE GRAVE INFECTIEUX CHEZ L'ENFANT

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1962

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

par

LOUIS BAÏSSAS

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

MEMBRES DU JURY

MM. SOREL, *Président*

VIRENQUE, BARDIER A., BOUISSOU — *Assesseurs*

FICAT, *Suppléant*

1962

IMPRIMERIE DELRIEU

FUMEL

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DYEN	MM.	LAZORTHES
r ASSESSEUR		BLANC
ASSESSEUR		N...
oyens Honoraires	MM.	GORSE
		CALVET
		LEFEBVRE
		BRUSTIER
ofesseurs Honoraires	MM.	RIBAUT
		VALLOIS
		CLERMONT
		NANTA
		DUCUING
		TAPIE
		DELAS
		RISER
		SOULA

SECTION MEDECINE - PROFESSEURS

inique médicale	MM.	MERIEL
inique médicale		GADRAT
inique chirurgicale et gynécologique		FABRE (P.)
inique chirurgicale et du Cancer		GRIMOUD
inique chirurgicale infantile et Orthopédie		VIRENQUE
inique des maladies cutanées et syphilitiques		BAZEX
inique des maladies de la Tuberculose et Pathologie interne		MOREL
inique des maladies des voies urinaires		LHEZ
inique médicale infantile et Puériculture		SOREL
inique de Neurologie et Psychiatrie		GERAUD
inique obstétricale		GUILHEM
inique odonto - stomatologique		N...
inique ophtalmologique		CALMETTES
inique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale		CALVET
umatologie		RUFFIÉ (R.)
iniq. traumat. des membres		RIEUNAU
couch. et obstétricie sociale		PONTONNIER
natomie		LAZORTHES
natomie appliquée		POULHES
natomie pathologique		FABRE (J.)
ctériologie, Hygiène et Médecine sociale		ANDRIEU
imie biologique		VALDIGUIE
ectro-Radiologie		MARQUES
mbryologie générale		BROUSSY
stologie		BIMES
ydrologie thérapeutique et climatologie		DARNAUD
édecine Légale du Travail		PLANQUES
édecine Sociale		BOUNHOURE
rasitologie		BOUISSET
thologie chirurgicale		DAMBRIN
thologie générale et Médecine expérimentale		SENDRAIL
ysico-Chimie		AUVERGNAT
ysiologie		LAPORTE (Y.)
ysiologie appliquée et Pharmacologie		BAISSET
ysique biologique et médicale		BUGNARD
ppédeutique médicale		N...
érapeutique		DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée	MM.	COULOUMA
Pathologie médicale		LAPORTE (J.)
Bactériologie	Mme	ENJALBERT

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Biochimie médicale	MM.	DOUSTE-BLAZY
Physique médicale		BRU

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie	MM.	BASTIDE
Anatomie Pathologique		BOUISSOU
Anesthésiologie		LARENG
Carcinologie		ESTRADE
Histologie et Embriologie		PLANEL
Parasitologie		RUFFIÉ (J.)
Pathologie expérimentale		GLEIZES
Physiologie		MONTASTRUC
Physiologie		BESSOU
Physique médicale		COMMANAY

AGREGES

Pathologie médicale	MM.	MONNIER
Médecine générale		RIBAUT
		DELAUDE
		CALAZEL
		RASCOL
Chirurgie générale		ENJALBERT
		FICAT
		PASQUIE
		SOUQUET
		SARRAZIN
Dermatologie et syphiligraphie		DUPRÉ
Hydrologie		DENARD
Médecine légale		GREZES-RUEFF
Obstétrique		ESPAGNO
Odonto-stomatologie		CADENAT (H.)
Pédiatrie		BARDIER

AGREGES LIBRES

Anatomie	MM.	THOMAS
Ophtalmologie		DEODATI
Oto-Rhino-Laryngologie		CLAUX
Pathologie chirurgicale		DIEULAFÉ

SECTION PHARMACIE - PROFESSEURS

Botanique et Cryptogamie	Mme	DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle	MM.	BOURBON
Chimie pharmaceutique		BLANC
Matière Médicale		VINCENT
Pharmacie chimique Pharmacodynamie		CAUJOLLE
Pharmacie galénique		STANISLAS
Zoologie		ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie	M.	COUTURIER

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Sciences Naturelles	Mme	CAUJOLLE

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Microbiologie	MM.	BREUILLAUD
Sciences Physiques		PITET
Toxicologie		BROUSSY (G.)

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Principal	MM.	ROCHE
Secrétaire		BERRUT

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

A MES PARENTS

Avec mon affection et ma reconnaissance pour leurs nombreux sacrifices.

A MA FEMME

Avec ma tendresse et ma reconnaissance pour l'aide apportée dans l'élaboration de ce travail.

A MON ONCLE

A MA TANTE

A MA GRAND'MERE

A MES SŒURS

A MA BELLE-MERE

A MA MARRAINE

Avec mon affection et ma reconnaissance pour leurs généreux soutiens.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur SOREL

Professeur de Clinique Médicale Infantile et de Puériculture,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Vous nous faites le très grand honneur d'accepter la présidence de notre Jury de Thèse.

Au cours de nos quatre stages effectués dans votre service, vous nous avez toujours accueilli avec une bienveillante bonté, et nous avons bénéficié de la valeur de votre enseignement.

Nous vous exprimons notre respectueuse gratitude et notre profond attachement.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur VIRENQUE

Professeur de Clinique Chirurgicale Infantile et d'Orthopédie,
Chirurgien des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Après avoir siégé au Jury de nos derniers examens, vous nous faites le très grand honneur d'accepter de juger ce travail.

Nous vous en remercions très respectueusement et vous exprimons notre vive gratitude.

Monsieur le Professeur BARDIER

Professeur Agrégé de Pédiatrie,
Médecin des Hôpitaux.

Votre vivant enseignement a été pour nous d'une grande portée pratique, et vous nous avez conseillé dans le choix de notre sujet de thèse.

Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance pour votre bienveillance à notre égard.

Monsieur de Professeur BOUISSOU

Maître de Conférences, Agrégé d'Anatomie Pathologique.

Nous avons bénéficié de votre brillant enseignement au cours de nos études médicales.

Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en siégeant à ce Jury.

Monsieur le Professeur FICAT

Professeur agrégé de Chirurgie.

Vous avez su nous inculquer les données chirurgicales nécessaires au Médecin de Campagne pour la pratique courante, et vos accueils ont toujours été des plus charmants.

Nous tenons à vous témoigner notre vive gratitude.

A Monsieur le Docteur DEGOY

Assistant des Hôpitaux.

Vous nous avez prodigué un enseignement de tous les jours avant de nous guider dans ce travail et de contribuer largement à son élaboration.

Soyez assuré de notre reconnaissance, de notre sympathie, et de notre attachement.

A Monsieur le Docteur REGNIER

Chef de Clinique à la Faculté.

Nous avons bénéficié pendant de longs mois, de votre enseignement pratique, et nous nous souviendrons de vos bontés.

Nous vous en remercions très respectueusement.

A Monsieur le Docteur Aimé SIDRAS

Médecin de Campagne,
Officier de la Légion d'Honneur,
Chevalier de la Santé,
Croix de Guerre 1914-1918.

Vous avez guidé nos premiers pas dans le cadre de la médecine de campagne. Nous conserverons de vous l'image d'un grand praticien, et le souvenir inoubliable d'un dévouement sauveur et désintéressé.

Nous vous redisons notre grande amitié, et vous exprimons nos plus vifs remerciements pour votre bienveillance à notre égard et pour vos conseils éclairés.

A Monsieur le Docteur Guy TOUSSAINT

Médecin de Campagne.

Vous avez bien voulu nous prendre sous votre protection pour essayer de nous guider vers un avenir nouveau.

Souhaitant voir tous nos projets se réaliser bientôt, nous tenons à vous remercier dès aujourd'hui pour votre bienveillance à notre égard, et pour vos conseils techniques dont notre jeune expérience est encore largement nécessiteuse.

A TOUS MES AMIS

INTRODUCTION

Nous rapportons en détail dans ce travail l'observation d'une fillette de 11 ans qui, atteinte d'hépatite ictérigène au cours d'une épidémie locale et familiale, a présenté un coma hépatique et un syndrome hémorragique; l'évolution, qui semblait d'abord devoir être rapidement fatale, s'est terminée ensuite favorablement [18].

La confrontation de cette observation à la revue que nous présentons des cas rapportés ces dernières années montre que la guérison d'un ictère grave au cours d'une hépatite épidémique chez l'enfant demeure encore aujourd'hui exceptionnelle.

Mais l'étude de cette observation nous amènera à développer, d'une part, la conception actuelle de la physiopathologie du coma hépatique, d'autre part, celle des hémorragies digestives au cours de ce coma.

A ce double point de vue, en effet, nous apportons une contribution personnelle dans cette observation.

Enfin, en synthèse, nous proposerons un schéma de traitement des ictères infectieux chez l'enfant, tel qu'il peut être conçu selon l'expérience acquise actuellement.

OBSERVATION

Le 24 janvier 1960, à 7 heures, entre dans notre service une fillette de 11 ans, S... Marie-José, qui nous est adressée par l'Hôpital de Saint-Girons pour « **Coma et Hémorragies digestives abondantes survenus au septième jour d'un ictère par hépatite épidémique** ».

L'affection a débuté **le 15 janvier**, par une sensation de malaise avec température à 37°7. Cet état se prolongeant, le médecin, appelé **le 17 janvier**, constate un syndrome d'ictère et diagnostique une hépatite virale. En effet, une épidémie sévit dans la région et la sœur de la petite malade en est atteinte. Le traitement alors institué associe quotidiennement 20 mg. de Cortancyl *per os*, de la Terramycine en suppositoires et trois ampoules d'Hépato-inositol-choline.

Le 19 janvier, la température monte à 39°. Le médecin remplace la Terramycine par des suppositoires de Bipénicilline et du chloramphénicol en sirop. Le reste du traitement est inchangé.

Le lendemain, la fièvre chute, mais des vomissements apparaissent. Le médecin supprime alors tout traitement, sauf le Cortancyl, dont il diminue cependant la dose de moitié (10 mg.), mais dans le courant de la nuit, l'enfant présente des vomissements répétés.

Le 21 janvier apparaissent des **signes nerveux à type d'agitation**, tandis que les vomissements continuent. Le médecin ajoute alors au traitement des antiémétiques et des sédatifs (potion de Rivière, Belladone, Opium). En fait, ni les signes digestifs ni les signes nerveux ne régressent.

Le 23 janvier, à 5 heures du matin, apparaît un abondant « **Vomito-Negro** », tandis que se manifestent les premiers signes de

déshydratation. Une hospitalisation à Saint-Girons est alors décidée, et à 11 heures, une perfusion associée au gardénal et au largactil, est mise en œuvre chez cette enfant encore consciente. Dans le courant de l'après-midi survient une période de **torpeur avec obnubilation,** qui fera place, vers le soir, à une phase **d'agitation intense** avec cris. Vers 22 heures, la respiration devient saccadée, avec arrêts respiratoires, nécessitant la mise de la malade au poumon d'acier. L'enfant, jaune, livide, déshydratée, présente un visage pincé. Elle crie encore, puis elle sombre dans le **coma.**

Le lendemain, **24 janvier,** un dimanche, au petit matin, c'est sous respiration artificielle qu'elle est transportée dans notre service où elle fait, à 7 heures, une arrivée des plus spectaculaires : à peine couchée, elle présente subitement un abondant **« vomito-negro »** qui innonde son lit, constitué par un litre environ de liquide gastrique teinté de sang et contenant de nombreux caillots.

L'examen clinique pratiqué aussitôt met en évidence les symptômes suivants :

— **Un coma** avec résolution musculaire complète et aréflexie myosis, réaction très minime aux incitations fortes, sans aucun signe de localisation neurologique.

— **Des hémorragies digestives** avec « vomito-negro ».

— **Un ictère** cutanéo-muqueux net, mais d'intensité moyenne, avec légère diminution de la matité hépatique.

— **Une fièvre** à 38°, un pouls à 120, une tension artérielle à 10 et 6.

— Une oligurie avec urines hautes en couleur, et des signes de déshydratation.

La respiration est alors suffisante, et il n'existe pas d'encombrement trachéo-broncho-pulmonaire.

Une radiographie thoracique pratiquée en urgence est normale.

L'électro-cardiogramme montre une hypokaliémie avec hypocalcémie probable.

Le bilan électrolytique nous donne les chiffres suivants :

Na	137	en m. eq. ‰
K	4	
Cl	87	
RA	59	
ET	300	

La numération globulaire montre une hyperleucocytose, et la formule sanguine est pratiquement normale :

G.R.	4.800.000	P.N.	67 %
G.B.	28.900	L.	25 %
		M.	8 %

Le traitement immédiatement mis en œuvre comporte pour la journée :

— du largactil ..... 1 2 cm³

— des antihémorragiques :

— Sang ..... 100 cm³
— Plasma ..... 250 cm³
— Vitamine K 1 ..... 3 ampoules à 20 mg.
— Naphtionine ..... 2 ampoules

— une perfusion-réhydratation, faite alternativement :

— de sérum glucosé hypertonique à 10 % ... 500 cm³
— de sérum glucosé isotonique ..... 500 cm³
— et de mélange isotonique de sérums salé et glucosé (20 '80) ..... 500 cm³

et qui apporte :

— des électrolytes : Cl K ..... 3 amp. de 10 cm³ à 10 %
Cl 2 Ca .... 1 ampoule
— de la T Scurocaïne ..... 4 amp. de 5 cm³ à 1 %
— un antibiotique, la Terramycine ..... 100 mg.
— de l'hémisuccinate d'hydrocortisone ..... 37,5 mg.
— de l'acide glutamique sous forme de glutamate de calcium 10 g.
— de la pénicilline ..... 2.000.000 d'unités
— des analeptiques cardio-vasculaires 2 amp. de camphre
2 amp. de coramine

Malgré ce traitement intensif, l'état de la petite malade ira s'aggravant : le coma va s'approfondir peu à peu, et les hémorragies digestives vont se succéder à une cadence dramatique :

A 15 heures, nouveau « vomito-negro » abondant qui se répète à 19 heures, puis à 21 heures. La tension artérielle est alors à 9 et 5, le pouls à 190. La fièvre, qui avait chuté quelques instants après la mise en œuvre du traitement, remonte à 38°6. On place la malade sous glace, et on lui administre à nouveau 1,2 cm³ de largactil. La température retombe à 37°4, mais à 1 heure du matin, **le 25 janvier**, un nouveau « vomito-negro » apparaît, très abondant. On passe encore du sang (125 cm³), mais les vomissements noirâtres et sanglants se répètent à 3 heures. A ce moment, **le coma est des plus profonds**, sans réflexe cornéen. La tension artérielle et le pouls sont imprenables. L'enfant est dans le **collapsus**. Une injection de syncortyl et d'ouabaïne restent sans succès. On pratique alors un heptamyl intra-veineux, et on tente l'injection, dans les espaces sous-arachnoïdiens, de 5 cm³ de procaïne à 0,5 %, que l'on pousse lentement, la fillette étant en décubitus horizontal. **Consécutivement, les hémorragies s'arrêtent**, et une amélioration notable se manifeste dans l'heure qui suit. Le pouls reparaît à la radiale, et il atteindra 140 pulsations par minute à 6 heures. A ce moment, on observe des contractions sous le coma, qui cèdent à un lavement de chloral à 1 gr. Quant aux hémorragies digestives, elles ont été définitivement stoppées et ne reviendront plus dramatiser la scène.

Dans le courant de la journée, l'amélioration se poursuit : la tension artérielle remonte progressivement :

A 11 heures	Pouls : 140 T.A. : 8-4
A 13 heures	Pouls : 138 T.A. : 9-5
A 17 heures	Pouls : 136 T.A. : 10-6

Cependant, la malade est toujours dans un coma profond. Notre thérapeutique n'a pas subi de changements, à part la Pénicilline et la naphtionine qui ont été supprimées, et les analeptiques cardio-vasculaires qui ont été réduits.

Les examens biologiques pratiqués ce jour montrent :

— Urée sanguine 0,50 g. ‰
— Protides .... 65 g. ‰
— Glycémie ... 1,80 g. ‰ (sous perfusion de sérum glucosé)
— Urines :
  — Albumine 0
  — Sucre ..... + + +
  — Acétone 0
— Bilan de l'hémostase :

	Témoin	Malade
Taux de prothrombine	100 %	40 %
Temps de Howell	2'	3' 15"
H. H. à 0,5 U.	6'	7'
H. H. à 1 U.	11'	14'

Ce n'est que le lendemain que l'évolution clinique fera naître, chez tous ceux qui depuis deux jours se dévouent au chevet de la petite malade, quelques lueurs d'espoir : en effet, au matin de ce **26 janvier**, nous retrouvons la fillette dans un **coma vigile**, qui obéit aux incitations. Elle ne peut cependant répondre aux questions, et nous ne modifions pas notre thérapeutique, car nous craignons encore le pire.

Le 27 janvier, cependant, **elle sort définitivement du coma.** Elle parle, répond à l'appel de son nom et aux questions qu'on lui pose, reconnaît son entourage; elle est tout à fait consciente. D'autre part, son état général est assez satisfaisant :

T° ..... 37°2
Pouls 120
T.A. 10-6

La diurèse reprend normalement. Le fond d'œil est simplement congestif. Cependant, nous persévérons dans notre conduite à tenir.

Les résultats des examens biologiques pratiqués la veille sont les suivants :

Mac Lagan ..... 65 U. Vernes
P.L. : Albumine 0,10
  Cellules 1
  Chlorures 6,50
  Glucose 1

Le 28 janvier, toujours sous le même traitement, l'amélioration se poursuit, et le **29 janvier**, l'examen neurologique met en évidence des **réflexes vifs**, polycinétiques. Dans le courant de la journée (16 heures), sans cause apparente, la température monte à 39° 4. Nous renforçons la Terramycine (200 mg.) et ajoutons de la Tifomycine en suppositoires au traitement.

La température reviendra à la normale dans le courant de la nuit, et la Tifomycine sera arrêtée le lendemain. La dose de 200 mg. de Terramycine sera continuée pendant 24 heures encore.

Le 29 janvier, nous avons pratiqué les examens suivants :

	Témoin	Malade
— Bilan de l'hémostase :		
Taux de prothrombine	100 %	100 %
Temps de Howell	1' 45"	2' 15"
H. H. à 0,5 U.	5' 30"	6' 30"
H. H. à 1 U.	10'	14'
— Dosages différentiels :		
Accélérine	25"	25"
Convertine	22"	21"
Proconvertine	17"	17"
Facteur A	2'	2'
Facteur B	3'	2' 45"

— Consommation de prothrombine :

H. H. à 0,5 U. ..... 1' 10"
H. H. à 1 U. ..... 25"

— Pas de fibrinolyse.

Le 30 janvier, au petit matin, la température remonte à 38°, mais cède sous aspirine. Un nouveau bilan électrolytique est pratiqué : il est normal :

Na	137	en m. eq. ‰
K	4,6	
Cl	94	
R.A.	50	
E.T.	300	

— Protides ..... 64 g. ‰

Le 31 janvier, aucun élément clinique nouveau n'apparaît, et les examens biologiques pratiqués montrent :

F.N. : G.R.	4.270.000	P.N.	70 %
		L.	27 %
G.B.	10.200	M.	3 %
Plaquettes sanguines		250.000	

Le même traitement intensif est continué jusqu'au 2 février inclus, après quoi, l'état général étant satisfaisant, la perfusion est arrêtée et l'alimentation reprise. Le syndrome d'ictère persiste et ne disparaîtra définitivement que le 15 février.

Le 3, on entreprend un nouveau traitement comportant :

— Tifomycine	0,75 g. jusqu'au 3 mars
— Cortancyl	15 mg. au départ
— Lobamine, extraits de foie.	
— Vitamines K et C.	

De nouveaux examens biologiques sont pratiqués les jours suivants :

— 6 février :

Albumine	Traces
Culot	Présence d'urates

— 13 février :

Mac Lagan	57 U. Vernes
Prothrombine	100 %
Fibrinogène	4 g. ‰
Cholestérol	2,45 g. ‰
Electrophorèse	Normale

— 25 février :

Mac Lagan	61 U. Vernes
Prothrombine	75 %
Fibrinémie	3,5 g. ‰

— 9 mars :

Mac Lagan	35 U. Vernes
Prothrombine	45 %
Protides	76 g. ‰
V.S. : 1 h.	10 mm.
2 h.	27 mm.

La chute de la prothrombine nous conduit à renforcer la dose de vitamine K.

Le 20 mars, apparaît une varicelle au cours de laquelle on abaisse le Cortancyl jusqu'à 10 mg., et on pratique une injection d'A.C.T.H. : 25 U.

Le 22 mars :

Mac Lagan	8 U. Vernes
Prothrombine	70 %
Protides	70 g. ‰.
V.S. : 1 h.	20 mm.
2 h.	42 mm.

Le 30 mars, on pratique une deuxième injection d'A.C.T.H. La varicelle se termine sans complication et l'enfant quitte le service le 1er avril en excellent état. A l'heure actuelle, soit deux ans plus tard, elle est en parfaite santé, et mène une vie normale depuis son départ.

Ses bilans fonctionnels hépatiques sont tout à fait normaux.

Il ne fait pour nous aucun doute que le cas que nous venons de rapporter soit celui d'un ictère grave infectieux. En effet, la notion de contage nous apporte un appoint précieux pour le diagnostic. On peut ajouter à ce sujet que l'un des membres du personnel, qui s'affairait au chevet de la malade, s'est trouvé littéralement aspergé, le 24 janvier, à 19 heures, par le « vomito-negro » qui s'extériorisait en fusée au cours de cette fameuse période de préagonie, et a présenté, dans les 15 à 20 jours qui ont suivi, une hépatite virale ictérigène.

D'autre part, le tableau clinique réunit les signes cardinaux de l'ictère grave viral :

> **Un ictère cutanéo-muqueux net**, quoique d'intensité moyenne, apparaissant au bout de deux jours de malaise général et d'état subfébrile, et se prolongeant pendant un mois.

— **Un syndrome infectieux sévère,** avec hyperthermie, tachycardie, oligurie, vomissements et déshydratation.

— **Un syndrome nerveux** apparaissant six jours après le début de l'affection, caractéristique, fait tout d'abord d'alternance de torpeur avec obnubilation, et d'agitation avec cris, le tout aboutissant au coma carus qui s'installe en trois jours (soit au neuvième jour de la maladie ou au septième jour d'ictère) et qui dure trois jours.

Il est à noter que ces signes nerveux ont précédé de deux jours les signes hémorragiques, donc que nous n'avons pas eu à faire à un coma hépatique secondaire à des hémorragies digestives, mais à un coma hépatique vrai, constitué avant les hématémèses.

— **Un syndrome hémorragique enfin,** qui, s'il n'a pas d'ordinaire la même signification que le coma du point de vue de l'aggravation de l'ictère, est ici d'une intensité dramatique extrême; il résiste aux thérapeutiques hémostatiques habituelles, favorisant l'approfondissement du coma et entraînant ou accompagnant un collapsus d'une telle ampleur qu'il nous fait un instant considérer comme désespéré l'état de la jeune patiente.

Et il n'est pas douteux qu'une évolution péjorative se serait produite si nous n'avions envisagé, comme facteur de ces hémorragies incoercibles, celui contre lequel nous avons lutté, en nous basant sur les théories de Reilly, par la procaïnisation intra-rachidienne, à savoir le facteur d'irritation neuro-végétative centrale, dont nous parlerons plus loin.

L'atteinte hépatique sévère est enfin illustrée par la perturbation longtemps persistante du test de Mac Lagan,

qui ne recouvrera sa valeur normale que quelques jours avant la sortie de l'hôpital, et par la chute à 40 % du taux de prothrombine qui, après une remontée spectaculaire, nous inspirera à nouveau quelques inquiétudes au bout de deux mois d'évolution de la maladie.

Pourtant notre thérapeutique a voulu être des plus intenses : pendant dix jours, la malade a reçu quotidiennement en moyenne :

— 200 cm³ de sang;
250 cm³ de plasma;
— 3 ampoules de vitamine K 1 à 20 mg.;
500 cm³ de sérum glucosé hypertonique à 10 %;
500 cm³ de sérum glucosé isotonique;
500 cm³ de mélange 20/80;
— des doses d'électrolytes adéquates selon les bilans électrolytiques;
100 mg. à 200 mg. de Terramycine;
— 37,5 à 50 mg. d'hémisuccinate d'hydrocortisone en injection intra-veineuse;
— 10 gr. de glutamate de calcium (15 gr. pendant le coma carus);
— 20 cm³ de T scurocaïne à 1 %.

Par la suite, nous avons continué d'apporter du Cortancyl jusqu'à la sortie de l'hôpital (15 mg., puis 10 mg.), de la Tifomycine en suppositoires (0,75 gr. pendant un mois), des vitamines K et C, des extraits hépatiques et facteurs lipotropes.

Cette observation est donc celle d'un ictère grave avec coma et hémorragies digestives massives survenu sept jours après le début d'une hépatite épidémique chez une fillette de 11 ans.

Les signes nerveux ont régressé sous l'effet du traitement et notamment de l'acide glutamique ; les hémorragies digestives ont cédé à la procaïnisation intra-rachidienne. La guérison définitive a été obtenue.

Ci-dessous, nous confrontons notre observation à celles, similaires, publiées ces dernières années.

REVUE DES OBSERVATIONS FRANÇAISES ET ETRANGERES D'ICTERE GRAVE CHEZ L'ENFANT

(Nous ajouterons, dans ce paragraphe, quelques observations d'adulte, car il est intéressant de les comparer aux autres du point de vue de la thérapeutique.)

— Au Chili, Ducci [21], sur plus de mille cas observés chez l'adulte, ne constate pas une seule guérison (1952), malgré un traitement par l'A.C.T.H. et les antibiotiques.

— A Mexico, Benavides et Coll. [3] rapportent, en 1955, le traitement de seize cas de coma hépatique observés au cours d'hépatites virales de l'enfance :

— Malgré le sérum glucosé hypertonique, l'A.C.T.H., le glutamate de soude, l'auréomycine, la correction des troubles électrolytiques, les transfusions sanguines, les vitamines K et B, quatre enfants seulement furent tirés du coma, parmi lesquels deux moururent peu après, l'un de typhoïde, l'autre de bronchopneumonie.

Les auteurs signalent, dans trois de ces observations, la relation étroite entre l'administration de sédatifs et l'état comateux. Ils mentionnent également que dans les cas fatals, les signes hémorragiques ne parurent pas influencés par la thérapeutique.

En France métropolitaine, Fontan, Giraud, Julien Marie et Cachin rapportent également des observations d'hépatites infectieuses ictérigènes graves.

— Fontan et Coll. [25] relatent (1955) le cas d'une enfant de 8 ans atteinte d'ictère infectieux avec coma et hémorragies, traité avec succès par le glutamate de calcium intra-veineux et les transfusions, sans hydrocortisone. Les auteurs insistent sur le tournant décisif marqué par le glutamate dans l'évolution de la maladie.

— Giraud et Coll. [28] présentent (1956), deux cas d'évolution également favorable :

— Le premier est celui d'un enfant de 7 ans, atteint d'ictère grave infectieux avec coma, guéri par les perfusions d'usage, l'antibiothérapie (auréomycine) et l'hydrocortisone, sans le concours de l'acide glutamique.

Le second est celui d'une fillette de 14 ans hospitalisée pour la même affection, qui évolue favorablement grâce à l'action conjuguée, outre les perfusions habituelles, des corticoïdes et du glutamate de calcium.

Marie Julien [38] est un des premiers, en France, à utiliser l'arginine, qu'il préfère à l'acide glutamique. Voici, résumée, l'observation dont il nous entretient :

Une enfant de 8 ans est hospitalisée en juin 1958, pour hépatite virale ictérigène avec insuffisance hépatique sévère, qui se complique de coma complet sur lequel viennent se greffer de grands accès convulsifs hypertoniques, généralisés, pseudo-tétaniques, avec une ammoniémie à 2,8 gamma/ml. Entre les accès, on constate une hyperéflectivité tendineuse avec signe de Babinski. Au cours de ce coma, se manifeste également une hématémèse abondante,

suivie d'un collapsus cardio-vasculaire sévère, réversible sous l'effet d'injections répétées de phényl-éthyl-amine et d'hydrocortisone. La guérison sera obtenue par l'action conjuguée des perfusions d'arginine, des sérums glucosés isotonique et hypertonique, des antibiotiques (auréomycine et pénicilline), du gluconate de calcium et d'autres électrolytes adéquats, de la vitamine K 1 et de la cortisone intra-musculaire.

— Cachin [9], en 1961, rapporte quatre cas d'ictère catarrhal aggravé, dont trois chez des adultes et un chez un enfant de 13 ans. Un seul évolue favorablement. Le traitement comporte, outre les perfusions d'usage :

— Dans un premier cas, fatal : 40 gr. de glutamate de calcium, 300 mg. de Cortisone intra-musculaire, et de fortes doses d'extraits hépatiques et de vitamine K.

— Dans un deuxième cas, fatal lui aussi, 200 mg. d'hémisuccinate d'hydrocortisone intra-veineux, 500 mg. d'auréomycine, 16 gr. d'acide malique et 16 gr. d'arginine. Enfin, des extraits hépatiques et de la vitamine K.

— Dans le cas de l'enfant, également fatal, 375 cm^3 de glutamate de calcium à 10 %, 500 mg. d'auréomycine, 300 mg. de Cortisone intra-musculaire, et vitamine K à haute dose en raison d'épistaxis.

Dans le cas d'évolution favorable : 150 mg. d'hydrocortisone intra-veineuse (hémisuccinate), 500 mg. d'auréomycine, extraits de foie et vitamine K 1.

Cachin insiste sur la primauté d'action de l'hémisuccinate d'hydrocortisone intra-veineux. Il en fait la thérapeutique la plus utile dans les hépatites vira-

les aggravées. Il porte également l'accent sur l'utilité d'un traitement préventif par la delta-cortisone dans l'ictère bénin.

— En Algérie, Sarrouy [51], sur sept cas d'hépatites virales malignes de l'enfant (1955-1958), observe sept cas de mort, malgré les traitements modernes, en particulier la Terramycine, le Cortancyl et l'acide glutamique.

Devant cette littérature éloquente, nous ne pouvons donc conclure qu'à la rareté, voire au caractère exceptionnel des évolutions favorables observées dans les ictères graves infectieux.

Quel est, d'autre part, le rôle que l'on peut attribuer, dans la guérison, à chacun des médicaments utilisés ? Il est difficile de répondre à cette question, étant donné l'emploi simultané de diverses médications, et nous devons tout d'abord nous arrêter sur les problèmes posés par la physiopathologie du coma hépatique au cours des hépatites virales de l'enfance et notamment sur le rôle de l'intoxication ammoniacale dans la genèse de ce coma et sur les buts théoriques de son traitement. C'est à ces problèmes d'actualité que nous allons maintenant consacrer un chapitre.

PHYSIOPATHOLOGIE DU COMA HEPATIQUE AU COURS DES HEPATITES EPIDEMIQUES DE L'ENFANCE

Rôle de l'intoxication ammoniacale

Diverses explications pathogéniques du coma hépatique ont été envisagées, notamment **les troubles électrolytiques** (Hyponatrémie, Hypokaliémie ou Hyperkaliémie) et **l'acidose** [1, 11, 12, 17, 32, 53, 61]. Mais il s'agit là de faux comas hépatiques, et la correction des désordres électrolytiques ou de l'acidose, dans les comas hépatiques vrais, ne change guère le cours de l'évolution.

On a également essayé d'incriminer une **baisse de la glycémie.** Mais cette baisse est inconstante, et Walshe en particulier fait valoir que la glycémie peut souvent rester normale en plein coma [67]. Cette inconstance se retrouve également dans bon nombre de publications récentes, d'autant plus que le taux sanguin du glucose varie en fonction des perfusions de sérum glucosé, et nous savons maintenant que sa correction est loin de suffire à guérir le coma.

Les troubles du métabolisme intermédiaire des glucides, en particulier l'élévation des taux sanguins des acides lac-

tique et pyruvique, ont fait l'objet de quelques travaux [2, 56]. En fait, le cycle Krebs peut se trouver perturbé au cours du coma hépatique. Nous y reviendrons plus loin.

D'autres auteurs ont invoqué **l'atteinte des fonctions enzymatiques du foie** : par suite de l'activité cholinestérasique du sérum, l'acétyl-choline s'accumulerait dans le sang entraînant des troubles nerveux. Cependant, la cholinestérase sanguine a pu être trouvée normale au cours du coma hépatique (Calvert), et réciproquement l'injection d'un sérum riche en cholinestérase n'a rien changé à la profondeur du coma (Walshe).

D'aucuns ont également parlé du rôle éventuel des **troubles du métabolisme lipidique**, marqués par la chute de la cholestérolémie, des lipides totaux et des phospholipides [17]. En effet, certains lipides phosphorés et soufrés sont des constituants importants du système nerveux. Cependant, rien de bien décisif n'a été démontré à ce sujet.

En réalité, c'est le rôle des troubles du métabolisme protidique qui est actuellement à l'ordre du jour. Depuis 1900, de nombreux auteurs se sont attachés à explorer l'imperfection uréogénique du foie [5, 15, 17, 20, 24, 27, 34, 36, 39, 43, 48, 52, 58, 64].

Aujourd'hui, ce sont plus précisément les anomalies du métabolisme de l'ammoniaque au cours du coma hépatique qui retiennent l'attention des chercheurs : ce sont Van Caulaert, Deviller et Halff qui, en 1932, ont montré qu'il existait une relation entre l'administration d'ammoniaque et l'apparition de troubles nerveux [63]. Leurs recherches furent confirmées par celles de Gabuzda, Phillips, Davidson, et par celles de Schwarz et Seegmiller [26, 47, 54]. Dès lors, un grand nombre d'auteurs font état du rôle de l'ammoniémie dans le coma hépatique [4, 6, 7, 31, 33, 46, 50, 59, 60].

A la lumière de ces données, comment expliquer le mécanisme de l'intoxication ammoniacale ? Et tout d'abord, quelles sont les origines de l'ammoniaque sanguin et sa destinée dans l'organisme ?

Ce gaz toxique tire ses origines de la destruction des acides aminés, qui proviennent de la dégradation des protéines. En effet, ces acides aminés sont caractérisés par la présence, en bout de chaîne, d'une fonction amine : NH_2.

Cette fonction peut passer d'un acide aminé à un autre, qui l'utilise alors à de nouvelles fins métaboliques : c'est la **transamination**.

Mais elle peut aussi être libérée de l'acide aminé qui la porte pour former une molécule d'ammoniac libre, de formule NH_3 : c'est la **désamination.** Alors, cet ammoniac libre devra être mis hors d'état de nuire par les processus de **détoxification** et **d'excrétion.**

Ces processus métaboliques s'exercent aussi bien au niveau des cellules qu'au niveau de l'intestin :

Au niveau des cellules, ils sont caractérisés par la prédominance de la transamination. La désamination y est peu importante, si bien que le métabolisme protidique y libèrera peu d'ammoniac, et que les processus de détoxification n'auront l'occasion de s'y manifester que pour une faible part.

- **Au niveau de l'intestin,** par contre, les mécanismes de putréfaction s'exercent de façon intensive; la désamination prendra largement le pas, et une grande quantité d'ammoniac sera libérée, qui passera dans le système porte et sera métabolisé par le foie. Cette quantité sera d'autant plus importante que la pullulation bactérienne protéolytique sera plus abondante et qu'il existera des hémorragies digestives.

Quelle est, alors, la destinée de cet ammoniac intestinal et cellulaire ?

L'**ammoniac intestinal,** arrivé au niveau du foie, sera incorporé à **l'acide oxalo-acétique,** qui le fait entrer dans le cycle des acides tricarboxyliques ou cycle de KREBS. Au terme de ce cycle se trouve **l'acide aspartique,** qui recueille l'ammoniac pour le céder au cycle de l'uréogenèse de KREBS-HENSELEIT. Ce dernier cycle fait intervenir trois acides : **l'ornithine, la citrulline** et **l'arginine.**

L'ornithine fixe une molécule de CO_2 et une première molécule d'NH_3 pour former la **citrulline,** qui s'enrichit d'une deuxième molécule d'NH_3 pour donner **l'arginine,** qui sera hydrolysée en **ornithine** et en **urée.** Ainsi, à chaque cycle, l'organisme se trouve épuré de deux molécules d'ammoniaque.

– L'**ammoniac cellulaire** libre entrera également dans le cycle des acides tricarboxyliques; non plus en se fixant sur l'acide oxalo-acétique, mais sur **l'acide alfa-céto-glutarique,** lequel, en acceptant cette première molécule d'ammoniac, se transforme en **acide glutamique.** Ce dernier, en acceptant une deuxième molécule, donne la **glutamine,** qui transporte l'ammoniac au foie d'une part, pour être transformé en **urée,** au rein d'autre part pour être **éliminé.** Ici encore, deux molécules d'ammoniac ont été soustraites. Cependant l'élimination rénale est en relation étroite avec la récupération par le rein du CO_2 et du Na sous forme de bicarbonate, l'ammoniac étant éliminé à la place du sodium récupéré, le tout visant au maintien de l'équilibre acide-base et à la régulation des sorties de l'eau. Ce mécanisme peut être bloqué par l'emploi d'**inhibiteurs** de **l'anhydrase carbonique,** capable, dans la cellule rénale, d'hydrater le CO_2 pour

donner de l'acide carbonique, lequel prend le sodium pour former le bicarbonate sanguin, tandis que l'ammoniaque est éliminé. D'où le danger de l'acétazolamide.

Dans toute cette succession de réactions biochimiques, le cycle des acides tricarboxyliques occupe une place de premier plan. C'est toujours dans ce cycle que l'ammoniac trouve ses transporteurs. Le cycle de l'uréogénèse lui-même, pour être réalisé, nécessite une dépense d'énergie tributaire du cycle de Krebs. C'est ainsi que l'on peut dire que « **l'ammoniaque est dénaturé au feu des hydrates de carbone** ».

Dès lors, quel est le mécanisme de l'intoxication ammoniacale? A vrai dire, il ne s'agit pas tant d'une véritable intoxication que d'un épuisement énergétique de la cellule. Comment se réalise donc cet épuisement au cours de l'ictère grave infectieux?

Par suite de l'altération des fonctions hépatiques, le cycle de l'uréogénèse est déficient. La plupart de l'ammoniac libre provenant de la désamination intestinale traverse le foie sans être inclus à l'urée, et les mécanismes cellulaires de détoxification vont lutter contre cette invasion ammoniacale. Alors il peut se produire un arrêt du cycle de Krebs par détournement de l'un de ses éléments à cause d'une action compétitrice, entraînant un arrêt des combustions dispensatrices d'énergie; ou bien, les réserves glucidiques venant à manquer à force de lutte, le cycle tricarboxylique puise l'énergie dont il a besoin dans la combustion des lipides et protides, d'où la production supplémentaire de corps cétoniques et d'ammoniac : il s'est constitué un cercle vicieux. Dans les deux cas, l'énergie ne peut plus être fournie à la cellule, qui en souffre car elle ne peut plus respirer. Il ne s'est rien produit d'irréversible en elle, mais il faut la faire revivre en lui apportant de l'énergie.

Ce mécanisme de souffrance cellulaire se retrouve lors de toutes les grandes destructions protidiques, et en particulier dans les brûlures étendues. On peut, d'autre part, en entrevoir l'incidence, en chirurgie, chez les dénutris et les fatigués au foie souvent déficient, à qui il faut prodiguer des soins pré et post-opératoires.

Il est dès lors aisé de comprendre toute la portée de ces nouvelles découvertes physiopathologiques, aussi bien dans le cadre de la pathologie hépatique que dans celui de la réanimation médico-chirurgicale.

Cependant, certains auteurs nient le rôle majeur de l'ammoniémie dans le coma hépatique parce qu'ils ne trouvent pas de parallélisme absolu entre l'élévation du taux sanguin de l'ammoniaque et la gravité des signes nerveux. Or, le plus souvent, ils ne font état que de l'ammonium veineux et ne mentionnent pas le PH sanguin. Mais d'une part, l'hypérammoniémie artérielle seule devrait être confrontée avec l'intensité du tableau clinique, car une fois que le sang est arrivé aux cellules, celles-ci captent la plus grande partie de l'ammoniaque libre [59] ; de plus, les effets de l'intoxication ammoniacale persistent longtemps, plusieurs jours même à l'intérieur des cellules, alors que l'ammoniémie est redevenue normale [60].

D'autre part, en pH acide, les ions ammonium sont fixés aux acides, et ainsi peu ou pas diffusibles, alors que le dégagement de l'ammoniac est favorisé par l'alcalinisation du milieu : c'est le principe même de la méthode de Conway. Ceci explique pourquoi, à quantités égales, le chlorure d'ammonium se montre deux à quatre fois moins toxique que le lactate ou le bicarbonate d'ammonium [57]. Ainsi, la toxicité de l'ammoniaque sera d'autant plus grande que le pH sera alcalin.

Stahl et Coll. ont décrit les **différents degrès de l'intoxication ammoniacale.** Ils sont au nombre de quatre :

1) Elévation isolée de l'ammoniémie artérielle sans signes électro-encéphalographiques ni cliniques.

2) Elévation simultanée de l'ammoniémie artérielle et veineuse sans signes électro-encéphalographiques ni cliniques.

3) Hypérammoniémie générale avec altérations électriques du tracé électro-encéphalographique sans manifestations cliniques.

4) Hypérammoniémie globale avec altérations électriques et cliniques : c'est le précoma ou le coma.

Ceci nous amène à rappeler **les signes électro-encéphalographiques et cliniques du coma hépatique :**

Les premiers consistent en bouffées d'ondes lentes, bilatérales, symétriques et synchrones, qui disparaissent parallèlement aux troubles de la conscience quand ceux-ci sont réversibles. Cependant, elles peuvent persister encore quelques jours.

Du point de vue clinique, les signes nerveux consistent d'abord en un précoma, caractérisé par de la torpeur qui fait place par intermittence à des périodes d'agitation intense avec confusion, délire, cris, mouvements désordonnés, de caractère agressif, le tout aboutissant à un coma de plus en plus profond [23]. Parfois les signes du début sont plus frustes : discrète obnubilation, tendance à la somnolence, désorientation.

Le dosage de l'ammoniaque portera alors à la fois sur le sang artériel et sur le sang veineux, et sera reporté au pH sanguin. Le taux normal est en moyenne de 0,50 gamma/ml, mais chez le nouveau-né il est couramment plus élevé, pouvant atteindre 1 à 1,5 gamma/ml (ces chiffres étant à la limite de la toxicité) car il existe à cet âge une relative insuffisance de l'uréogénèse.

BUTS THEORIQUES DU TRAITEMENT DU COMA HEPATIQUE

Devant ces signes cliniques, électro-encéphalographiques et biologiques de l'intoxication ammoniacale, si nous nous rappelons que cette dernière se résume à un épuisement énergétique de la cellule, nous pouvons envisager le type de traitement que nous devrons mettre en œuvre. **Ce traitement visera non pas tant à épurer l'organisme de l'ammoniaque qu'à redonner à la cellule l'énergie dont elle a besoin.** Donc, si une partie de la thérapeutique se proposera d'apporter des détoxicants ammoniacaux (acide glutamique, arginine), l'autre partie, toute aussi importante, se proposera de ranimer la cellule en lui apportant du glucose, aliment énergétique, et en maintenant intactes les grandes fonctions végétatives (respiration, circulation). Disons un mot de chacun de ces éléments :

1) *Les détoxicants ammoniacaux :*

a) *L'acide glutamique :* cet acide aminé a été utilisé pour la première fois par Walshe [68], sous la forme de son sel de sodium, au cours de cinq épisodes comateux survenus chez trois patients atteints de cirrhose du foie. Dans les cinq cas, l'administration en perfusion intra-veineuse de 23 gr. de ce produit eut raison du coma. Par la suite, cette thérapeutique a été largement employée par de nombreux cliniciens, et a donné quelques bons résultats.

b) *L'argine :* cet acide aminé a été expérimenté par Najarian et Harper [30, 44, 45, 46] et par Greenstein et Coll. [29].

Najarian et Harper, en administrant des perfusions de glycocolle à des chiens, ont provoqué une augmentation de l'ammoniémie entraînant la mort en

deux heures. En utilisant l'arginine conjointement au glycocolle, l'ammoniaque n'a pas augmenté dans le sang des animaux, qui ont survécu. En ne faisant intervenir l'arginine qu'au bout d'une heure seulement de perfusion de glycocolle, l'ammoniémie a chuté quand même au bout d'une heure d'action de l'arginine. Par contre, en utilisant l'acide glutamique conjointement au glycocolle, les résultats ont été beaucoup moins spectaculaires et, en ne le faisant intervenir qu'au bout d'une heure de perfusion de glycocolle, il a été pratiquement inopérant.

Partant de ces bases expérimentales, Najarian et Harper ont essayé les effets de l'arginine en clinique où ils font état de 70 % de résultats satisfaisants dans les encéphalopathies porto-caves. Cachin signale, avec ce même acide aminé, des résultats moins bons, mais à peu près le double de ceux qu'il a obtenus avec l'acide glutamique. Mais l'arginine ne saurait jouer son rôle que si une activité cellulaire hépatique minima est conservée.

c) Certains auteurs ont préconisé également *l'acide aspartique* et *l'acide malique*.

Tous ces détoxicants ammoniacaux, qui entrent dans le métabolisme intermédiaire, vont éviter en outre la rupture des cylecs de Krebs.

2) *L'aliment énergétique* sera le *glucose*, comburant idéal, que nous apporterons sous forme de sérum glucosé hypertonique.

3) *Une dysrégulation des grandes fonctions vitales* accompagne souvent les comas profonds, en particulier dysrégulation thermique respiratoire et circulatoire. *L'oxygène, l'appareil d'Engström* devront donc être mis à

contribution, ainsi que des éléments capables de restaurer la volémie et la tension artérielle, et de soutenir le cœur (*sang, plasma, analeptiques cardio-vasculaires*).

4) Enfin, un problème particulier est posé par les *hémorragies digestives*, que nous allons maintenant envisager.

LES HEMORRAGIES DIGESTIVES MASSIVES AU COURS DES COMAS PAR HEPATITE ICTERIGENE CHEZ L'ENFANT INDICATIONS DE LA PROCAINISATION INTRA-RACHIDIENNE

Dans l'observation que nous avons rapportée au début de cet ouvrage, nous avons fait mention d'hémorragies digestives tellement abondantes qu'elles nous ont fait croire un instant à une situation désespérée. En dehors des dangers communs à toute déperdition sanguine, elles risquaient d'entraîner un surcroît d'hyperammoniémie par suite de la désintégration protéinique du sang épanché dans l'intestin.

A quelles causes pouvons-nous les rattacher? Parmi les étiologies à retenir, citons :

1) L'hypertension spléno-portale.

2) L'insuffisance cellulaire hépatique, et notamment ses conséquences sur la crase sanguine. Mais le bilan de l'hémostase ne paraissait pas perturbé au point d'observer des hémorragies si dramatiques, que d'autre part la vitamine K et la naphtionine, données à doses généreuses, n'ont pas paru influencer.

3) La possibilité d'hématémèses consécutives à des ulcérations digestives secondaires à l'administration de Cortancyl.

4) L'anoxie.

5) Enfin, **l'irritation des centres vaso-moteurs neuro-végétatifs** entraînant un dérèglement de ces centres. Cette pathogénie irritative se retrouve d'ailleurs [40, 41, 42] au cours des poliomyélites bulbaires et bulbo-spinales graves, dans les tétanos graves, dans les syndromes malins des maladies infectieuses, dans les comas profonds toxiques, neurologiques ou hépatiques, dans les lésions traumatiques médullaires, ainsi que dans les hématomyélies, enfin, en neuro-chirurgie où elle représente une fréquente complication. En pratique, dans de telles affections, après bilan portant sur la crase, chez un malade correctement équilibré du point de vue respiratoire, on peut affirmer que l'on est en présence d'une cause centrale par atteinte des centres vaso-moteurs de l'axe.

Ces notions pathogéniques représentent des conséquences des idées de Reilly, que Mollaret a étudié d'une façon précise, et d'où il a tiré une méthode thérapeutique contre ce genre de syndrome hémorragique : la procaïnisation intra-rachidienne.

Ignorant les travaux de Mollaret, et inspirés par les mêmes hypothèses pathogéniques, nous avons appliqué les mêmes principes thérapeutiques, bien que d'une manière plus simpliste, dans certaines méningo-encéphalites, compliquées d'hémorragies digestives, ainsi que dans notre cas de coma hépatique, avec des résultats satisfaisants [19].

Le tableau clinique de ces grands dérèglements neuro-végétatifs, décrit par Mollaret, se manifeste tout d'abord par une *hypertension artérielle* avec *bradycardie*.

Dans un deuxième stade apparaissent des *signes digestifs*, allant du simple ballonnement à la distention abdominale extrême avec des *hémorragies digestives* presque constantes, *des signes nerveux* avec obnubilation, confusion mentale et trémulations, et de *l'hyperthermie*.

Au cours d'un troisième stade, la tension artérielle oscille et le pouls s'accélère.

Enfin, un quatrième stade est marqué par un *grand collapsus*, clos le plus souvent par une syncope brutale.

La méthode utilisée par Mollaret pour traiter de tels désordres consiste à injecter, dans les espaces sous-arachnoïdiens, 20 cm³ de *procaïne* à 1 % tiédie, chez un malade prêt à être mis en assistance respiratoire à l'appareil d'Engström, à recevoir une perfusion de noradrénaline pour pouvoir parer à un collapsus éventuel, et entouré d'une équipe de réanimateurs pouvant pratiquer le massage cardiaque en cas de syncope. La procaïne doit être injectée lentement ou perfusée en intra-rachidienne. Il s'ensuit une disparition des phénomènes pathologiques, avec en particulier arrêt des hémorragies. Si celles-ci recommencent, le traitement peut être répété à plusieurs reprises, toutes les six heures.

Pour notre part, nous avons utilisé une technique plus simpliste chez les enfants, consistant à injecter lentement à la seringue, dans les espaces sous-arachnoïdiens, 5 cm³ de procaïne à 0,5 %, tiédie, avec perfusion de noradrénaline prête à être passée, et assistance respiratoire prévue.

Pourquoi toutes ces précautions ? Parce que, si la procaïnisation remonte jusqu'au bulbe, elle peut provoquer un arrêt respiratoire (d'où l'emploi de l'appareil d'Engström) ou une syncope cardiaque (d'où le massage du cœur) ou un collapsus s'il n'est pas déjà installé (d'où l'emploi de la noradrénaline).

Au cours de nos essais, nous n'avons jamais eu à déplorer d'apnée ou de syncope, ni de collapsus quand nous sommes intervenus avant lui, peut-être en raison des doses plus faibles utilisées, et du fait que nous n'avons jamais eu à placer les malades en position déclive pour faire

remonter la procaïnisation jusqu'à un niveau élevé. Ajoutons que nous n'avons recouru à la méthode que dans des cas pratiquement désespérés, où rien n'était à perdre.

Dans le cas de notre jeune ictérique comateuse, nous sommes intervenus à la phase critique terminale, et si nous n'avons pas observé les premières périodes d'hypertension et de bradycardie, nous pouvons cependant invoquer le facteur d'irritation neuro-végétative dans le déterminisme du « vomito-negro », car la disparition définitive de ce dernier, qui avait longtemps résisté aux hémostatiques habituels, a coïncidé avec la procaïnisation intra-rachidienne.

Au terme de ce troisième chapitre, nous possédons donc de nombreux éléments de lutte contre une affection considérée encore aujourd'hui comme étant des plus graves aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte, avec ses deux aspects cliniques les plus sévères, le coma et le syndrome hémorragique. Il nous reste à réunir ces éléments dans un plan d'ensemble afin d'exposer nos vues sur la façon de traiter, à l'heure actuelle, un ictère grave infectieux chez l'enfant.

TRAITEMENT ACTUEL DE L'ICTERE GRAVE INFECTIEUX CHEZ L'ENFANT

Avant d'aborder le traitement proprement dit, rappelons quelles sont les précautions à prendre, les médications à éviter.

— **Les précautions à prendre :**

Dès le diagnostic d'ictère grave posé sur l'apparition de signes nerveux, même les plus frustes, le malade doit être dirigé d'extrême urgence sur un centre hospitalier suffisamment équipé, où il pourra être mis en perfusion continue sous surveillance constante, prêt à être placé au besoin en assistance respiratoire.

— **Les médications à éviter :**

Devant l'agitation parfois furieuse qui est une des manifestations de début, on est souvent tenté d'administrer des sédatifs. Or, de tels médicaments sont formellement prohibés. En effet, *la chlorpromazine* est nocive pour la cellule hépatique. De même les *barbituriques* et les *opiacés* risquent de déprimer, même à faible dose, le fonctionnement du parenchyme cérébral.

On se gardera bien également d'administrer des *acides aminés,* comme la méthionine, sauf bien entendu ceux qui interviennent dans le métabolisme intermédiaire à titre énergétique ou de détoxifiants, tels l'arginine, l'acide glu-

tamique, et l'acide aspartique. Nous connaissons bien maintenant en effet le rôle d'un apport supplémentaire de protides dans la genèse de l'hyperammoniémie. Il faudra donc se méfier aussi des régimes hyperprotidiques dans le traitement des ictères, même bénins. On les utilisera avec assez de modération.

En outre, on laissera formellement de côté des *corps contenant de l'ammonium* (résines à radical ammoniacal, chlorure d'ammonium) et des produits capables d'inhiber l'élimination urinaire de l'ammoniaque, comme *l'acétazolamide*, inhibiteur de l'anhydrase carbonique.

L'étude du traitement proprement dit veut que l'on résume tout d'abord brièvement les bases physiopathologiques de ce traitement et les buts qu'il poursuit.

---

a) **Les bases physiopathologiques :**

Par suite de l'altération des fonctions hépatiques, le cycle de l'uréogenèse (où entrent en jeu ornithine, citrulline, arginine et acide aspartique) est déficient, et la plupart de l'ammoniaque libre provenant de la désamination intestinale traverse le foie sans être inclus à l'urée. Alors, les mécanismes cellulaires de détoxification, où interviennent les acides alfa-céto-glutarique et glutamique, vont lutter contre cette invasion ammoniacale, puisant l'énergie dont ils ont besoin dans le cycle des acides tricarboxyliques ou cycle de Krebs. Mais il peut se produire une rupture de ce cycle, entraînant

un arrêt des combustions dispensatrices d'énergie; ou bien, les réserves glucidiques venant à manquer, le cycle tricarboxylique puise l'énergie dont il a besoin dans la combustion des lipides et protides, d'où la production supplémentaire de corps cétoniques et d'ammoniac, et la constitution d'un cercle vicieux : la cellule ne peut lutter contre l'ammoniac qu'en engendrant l'ammoniac. Dans les deux cas, la cellule, et en particulier la cellule nerveuse, souffre du manque d'énergie.

b) **Les buts du traitement :**

1) Ranimer le métabolisme cellulaire en apportant de l'énergie.

2) Aider à la détoxification ammoniacale.

3) Lutter contre l'atteinte cellulaire hépatique.

4) Eviter les surinfections.

5) Corriger le déséquilibre électrolytique.

6) Pallier à certaines insuffisances vitaminiques.

7) Arrêter le syndrome hémorragique.

8) Maintenir intactes toutes les grandes régulations vitales, comme au cours de tout coma.

c) **Développement de ce traitement massif :**

1) *L'énergie nécessaire* sera fournie par le comburant idéal, sans déchets, qu'est le glucose. On utilisera du *sérum glucosé hypertonique à* 15 %, en quantité importante : un à plusieurs litres par jour.

Un gramme de glucose correspondant à 4 calories, chaque litre de sérum glucosé apportera ainsi 600 calories à l'organisme qui s'épuise.

On ne peut concevoir d'apport de glucose sans

apport d'*insuline*, afin d'assurer l'entrée du sucre dans la cellule. Nous donnerons donc à ce malade une unité d'Insuline pour 5 gr. de glucose, soit 30 unités par litre de sérum glucosé, faute de quoi nous verrions s'installer une hyperglycémie et une glycosurie.

Ce sérum glucosé sera administré sous forme de perfusion intra-veineuse et permettra en outre de restaurer la volémie et d'apporter les autres éléments de la thérapeutique.

2) *La détoxification ammoniacale* est dévolue aux acides aminés, en particulier et surtout à *l'acide glutamique* et à *l'arginine*.

Etant donné le succès spectaculaire que nous avons obtenu avec l'acide glutamique dans notre cas d'ictère grave, son action incontestablement prouvée depuis les premières publications de Walshe, et sa place dans le métabolisme intermédiaire et la détoxification ammoniacale, nous préconisons cet acide à des doses n'excédant pas 15 à 20 gr. par jour chez l'enfant, en perfusion lente, faute de quoi on verra s'installer des bouffées de chaleur, de la salivation et des vomissements.

Etant données également les publications de plus en plus nombreuses faisant état de l'action bénéfique de l'arginine dans le coma hépatique, aussi bien dans l'encéphalopathie porto-cave que dans l'hépatite épidémique, nous pensons que cet acide aminé, qui occupe une place de premier plan dans le cycle de l'uréogénèse, doit être associé à l'acide glutamique à la dose moyenne de 25 gr. chez l'enfant, et plus selon l'âge, pour donner à la thérapeutique plus de chances du succès.

On a également préconisé les perfusions d'acide aspartique et *d'acide malique*. Certaines spécialités associent acide malique et arginine. Cachin, avec une telle association, a obtenu seize succès sur vingt-cinq comas hépatiques chez des cirrhotiques.

D'autres spécialités associent l'arginine et le glucose.

3) *Les corticoïdes* apporteront également leur concours, sous forme *d'hémisuccinate d'hydrocortisone* intraveineux. Cachin en fait la thérapeutique la plus utile dans les ictères graves viraux. Mais ce médicament doit être employé à haute dose : 100 à 400 mg. chez l'enfant (à titre de moyenne). Le cortancyl, administré au cours des ictères infectieux bénins sous couvert de l'antibiothérapie, pourrait éviter l'évolution vers la malignité.

4) *Un antibiotique*, antiviral plus ou moins illusoire, sera donné pour éviter les surinfections et couvrir le danger de la corticothérapie. La majorité des auteurs préconisent *l'auréomycine*, surtout chez l'adulte, d'autres lui préfèrent la *terramycine*, qui serait mieux supportée chez l'enfant. C'est à cette dernière que nous avons réservé nos suffrages.

5) Les perfusions apporteront également *les électrolytes manquants* à des doses adéquates selon les bilans électrolytiques, et de quoi modifier le pH. En effet, la notion de pH est très importante, car la toxicité de l'ammoniaque est beaucoup plus grande en alcalose qu'en acidose. Or, l'alcalose gazeuse est possible au cours du coma hépatique. L'ammoniaque agit alors là comme un vrai toxique. Il est donc indispensable d'ajouter au traitement un acidifiant notable selon la valeur du pH.

6) Comme au cours de tout coma, *l'on devra maintenir intactes les grandes régulations vitales*, en particulier régulations thermique, respiratoire et circulatoire.

On donnera des *antithermiques*, et l'on évitera les sédatifs, pour les raisons déjà énoncées. Cependant, la *T Scurocaïne* sera permise à titre de sédatif *neuro-végétatif*.

L'anoxie potentialise l'hyperammoniémie. On utilisera donc la tente à oxygène, et on luttera de bout en bout contre l'encombrement respiratoire par l'aspiration bucco-pharyngée, et au besoin par la trachéotomie.

Nous parlerons de la régulation circulatoire avec le traitement des hémorragies.

7) *Le traitement des hémorragies comportera l'administration de sang, de plasma, et de vitamine K* 1.

Une surveillance régulière et persévérante du pouls de la tension artérielle, de l'abdomen, s'impose dans le but de dépister, dès le début, l'origine centrale, par irritation neuro-végétative, des hémorragies digestives, qui seront alors combattues par la *procaïnisation intra-rachidienne* selon la technique que nous avons déjà indiquée.

8) Nous devrons enfin pallier à certaines insuffisances vitaminiques : nous administrerons donc par la perfusion *des vitamines du groupe B*, en particulier et surtout B 1, B 6, l'association de ces deux vitamines intervenant dans le cycle de Krebs.

Ce traitement massif ayant été institué, comment en suivre biologiquement les effets ?

Pour ce qui est des tests d'atteinte cellulaire hépatique, les auteurs les plus éminents sont encore très gênés à ce sujet, et un malaise subsiste dans bien des esprits. Comme le fait remarquer Cachéra : « Les tests usuels d'exploration fonctionnelle du foie n'expliquent généralement pas de façon satisfaisante le passage dans le coma. » En effet, ils restent secondaires dans le diagnostic d'ictère grave, tout au moins dans le diagnostic précoce qui est celui qui doit être recherché si l'on veut une chance de guérison. C'est pourquoi nous n'avons pas insisté sur les résultats biologiques dans notre observation. En pratique, deux sont intéressants : *la cholestérolémie* et la *prothrombinémie*. On observe en effet, au cours de l'ictère grave infectieux, des taux de cholestérol bas. Cette chute porte aussi bien sur le cholestérol total que sur le cholestérol estérifié. C'est surtout ce dernier qui est atteint; quant à la prothrombinémie, elle descend très souvent au-dessous de 50 %.

Mais ce ne sont pas tant les valeurs momentanées des taux de cholestérol et de prothrombine qui sont intéressantes, que leur courbe évolutive au cours de l'ictère grave. C'est une courbe descendante au cours des premiers jours, qui peut aller vers des taux extrêmement bas, pour remonter ensuite progressivement dans les cas favorables.

Il est également utile d'être renseigné sur *l'ammoniémie artérielle* qui est augmentée, sur *l'équilibre acide-base* et sur le *bilan électrolytique* qui doivent être corrigés, et sur la glycémie qui permet de suivre les effets des perfusions glucosées qui la modifient.

L'azotémie est soit normale, soit basse en raison de l'imperfection uréogénique, soit augmentée dans les cas de déshydratation intense.

Après l'institution d'un traitement précoce et adéquat, si, grâce à la réanimation médicale persévérante, long-

temps poursuivie sous surveillance clinique et biologique malgré l'intensité dramatique des signes, on arrive à faire rétrocéder le coma et à maîtriser les hémorragies, et si aucune surinfection (intestinale, broncho-pulmonaire, etc.) ne vient compliquer le tableau grâce à une antibiothérapie énergique, alors la partie est presque toujours gagnée puisque, répétons-le, la cellule n'est pas détruite, elle est simplement épuisée, et il faut savoir essayer de la sortir de ce mauvais pas en lui fournissant l'énergie dont elle a besoin, en même temps que les facteurs qui sont capables de la soustraire à l'action du toxique.

CONCLUSION

A l'occasion d'une observation de caractère exceptionnel, d'évolution favorable, d'un ictère grave par hépatite épidémique chez une fillette de onze ans, nous avons développé les problèmes posés par le traitement du coma hépatique chez l'enfant, et par le traitement des hémorragies digestives massives préterminales.

Le traitement du coma hépatique est actuellement renouvelé par la notion qu'une insuffisance du fonctionnement cellulaire cérébral peut ne pas être lésionnelle et définitive, mais fonctionnelle et réversible par un traitement adéquat pendant une certaine phase. Il s'agit, en effet, à ce stade, d'un épuisement énergétique de la cellule cérébrale, comme des autres cellules de l'organisme, par l'action compétitrice de la détoxification ammoniacale : les quantités importantes d'ammoniac produites et circulant au cours du coma hépatique déclenchent, en effet, deux sortes de phénomènes par la mise en jeu de la détoxification à l'échelon hépatique et à l'échelon cellulaire :

1) La mobilisation incessante, à cette fin, de certains acides du cycle de Krebs, qui finit par créer un hiatus dans l'enchaînement des réactions du métabolisme intermédiaire, lequel, ne pouvant plus se dérouler normalement, ne fournit plus d'énergie à la cellule.

2) L'épuisement des réserves glucidiques qui provoque

l'appel à la consommation des protides et des lipides, d'où apparition de déchets métaboliques de ces catabolismes : corps cétoniques pour les lipides, ammoniaque pour les protides, en d'autres termes constitution d'un véritable cercle vicieux métabolique, la cellule ne pouvant se défendre contre l'ammoniaque qu'en engendrant l'ammoniaque.

Cette conception physiopathologique du coma hépatique, au stade où la lésion cellulaire hépatique est par définition encore réversible, procure des ouvertures thérapeutiques :

Le traitement doit viser non pas tant à épurer l'organisme qu'à réanimer une cellule cérébrale qui ne demande qu'à revivre en lui fournissant le potentiel énergétique, qui lui fait cruellement défaut, sous forme de glucose et d'intermédiaires métaboliques divers. Le glucose, sous forme de sérum glucosé hypertonique, doit être assorti du moyen de pénétrer dans la cellule, c'est-à-dire d'insuline. Les intermédiaires métaboliques sont représentés notamment par l'acide glutamique, véritable ammonio-régulateur au niveau des cellules (que nous avons employé dans notre observation), par l'arginine, précurseur immédiat de l'urée dans le cycle de Krebs-Henseleit hépatique.

Pour le traitement des hémorragies digestives massives préterminales au cours de l'ictère grave, nous avons rapporté dans ce cas l'effet spectaculaire d'une méthode qui dans d'autres indications nous a aussi donné certaines satisfactions : l'utilisation de la procaïnisation intra-rachidienne. Une fois éliminé, en effet, le rôle possible, devant une hémorragie digestive au cours d'un coma hépatique, de l'hypertension splénopostale, de l'insuffisance cellulaire hépatique et notamment de ses conséquences sur l'état capillaire et la crase sanguine (hypoprothrombinémie), d'une possible ulcération digestive secondaire à l'administration de prednisone, de l'anoxie, il peut être utile de

penser que l'hémorragie est secondaire à la dysrégulation des grandes fonctions vitales qui accompagne les comas profonds : dysrégulation thermique, dysrégulation respiratoire, dysrégulation circulatoire.

Selon une technique très simple employée dès 1957 dans le service de la Clinique Médicale Infantile de Purpan pour le traitement de certaines hémorragies digestives préterminales au cours des formes hautes de poliomyélites, on peut s'adresser à la procaïnisation intra-rachidienne. Mollaret a expérimenté en détail cette technique et en a fixé les indications. Dans notre observation d'hémorragies digestives massives répétées au cours d'un ictère grave avec coma, nous nous sommes bornés, à un stade désespéré, à l'injection intra-rachidienne de 5 cm^3 de procaïne à 0,5 %. L'effet a été définitif sur le syndrome hémorragique.

Il est nécessaire de préciser que d'importantes précautions doivent être prises, l'enfant devant se trouver prêt à être relevé d'un arrêt respiratoire ou cardiaque ou d'un collapsus circulatoire d'origine bulbaire. C'est dire que cette méthode ne s'adresse qu'à des hémorragies jugées préterminales et à un centre hautement spécialisé dans la réanimation d'urgence.

En conclusion, nous avons proposé un schéma de conduite thérapeutique devant un ictère grave par hépatite épidémique chez l'enfant. Ses éléments principaux en paraissent :

— La mise d'urgence en milieu spécialisé dès qu'apparaissent les premiers signes nerveux précurseurs (et notamment l'agitation).

— Un apport massif de glucides sous forme de sérum glucosé hypertonique à 15 %, associé à l'insuline intra-veineuse (une unité pour 5 gr. de glucose).

— Une puissante corticothérapie (hémisuccinate d'hydro-cortisone intra-veineux).

— Un apport de certains acides aminés essentiels à la détoxification de l'ammoniac (acide glutamique, arginine).

— Une antibiothérapie intestinale et de couverture.

— Une polyvitaminothérapie.

— Enfin, le contrôle et le maintien de toutes les grandes fonctions vitales (notamment de la volémie, de l'équilibre acide-base, de l'équilibre hydroélectrolytique), le désencombrement respiratoire (trachéotomie et assistance respiratoire si nécessaire); le traitement éventuel des troubles neuro-végétatifs centraux et de leurs conséquences dans les comas dépassés (en particulier procaïnisation intra-rachidienne dans les hémorragies digestives massives d'origine centrale).

A ce prix, qui est celui de la respiration cellulaire, un certain nombre de malades pourront être guéris. L'expérience montre qu'ils le sont alors définitivement.

Le Président :
SOREL.

Vu : *Le Doyen :*
LAZORTHES.

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 6 Avril 1962
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université :
P. DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

1. Adams (R.-D.) et Foley (J.-M.). — *Assoc. for research in nervous and mental disease*, 32, 196, 1953.

2. Amatuzio (D.-S. et Nesbitt (S.). — *J. Clin. invest.*, 29, 1.486, 1950.

3. Benavides et Coll. — Treatment of hepatic coma complicating viral hepatitis in infancy. *Pediatrics*, 1955, 15, N° 5.

4. Cachera (R.). — Le coma hépatique. Sa physiopathologie. Son traitement par l'acide glutamique. *Sem. Hôp.*, 2 mai 1957, N° 27.

5. Cachin (M.), Durlach (J.) et Blass (J.). — *Sem. Hôp. Paris*, 28, 3.221, 1952.

6. Cachin (M.), Roux (P.) et Escaravage (M.). — Le coma hépatique. *Concours médical*, 20 nov. 1954.

7. Cachin (M.). — L'encéphalopathie porto-cave. *Presse médicale*, 1959, 65, N° 25, 1.031.

8. Cachin (M.). — Traitement du coma hépatique. *La Clinique*, N° 555, janv. 1961.

9. Cachin (M.), Lévy (Cl.) et Leblanc (J.). — L'hépatite virale aggravée. *Le Monde Médical*, 71e année, oct.-déc. 1961, N° 1.016.

10. Calvert et Coll. — *Gastro-Entérologie*, 1954, 26, 650.

11. Carfagno (S.-C.), Déhoratius (R.-F.), Thompson (C.-M.) et Schwarz (H.-P.). — *New Engl. J. Med.*, 249, 303, 1953.

12. Caroli (J.) et Péquignot (G.). — *Revue Méd. Chir. Mal. Foie*, 29, N° 3, 5, 1954.

13. Caroli (J.) et Péquignot (G.). — Expérimentation de l'arginine sur les cirrhoses avec hyperammoniémie. Hôp. Saint-Antoine, juin 1958.

14. Casanova (P.) et François (G.). — Le traitement des cirrhoses du foie par l'arginine. *Sem. Hôp.*, N° 1, janv. 1961.

15. Chabrol (E.) et Sallet (J.). — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 52, 1.311, 1936.

16. Corten (M.-K.) et Coll. — *Pédiatrics*, 21, 27, 1958.

17. Decourt (J.), Bertrand (I.), Guillaumin (C.-O.), Gruner (J.) et L'Hénoret (J.). — *Ann. de Méd.*, 47, 129, 1946.

18. Degoy (A.), Mme Benazet et Baissas (L.). — Traitement avec succès d'un cas d'ictère grave infectieux chez une enfant de 11 ans, et notamment emploi de l'acide glutamique et de la procaïnisation intra-rachidienne. Congrès de Pédiatrie du 28 janvier 1962, Toulouse.

19. Degoy (A.), Jorda (P.) et Baissas (L.). — Emploi de la procaïnisation intra-rachidienne pour le traitement des hémorragies digestives d'origne neuro-végétative à la période préterminale de certains comas de l'enfant. Congrès de Pédiatrie du 28 janvier 1962, Toulouse.

20. Dent (C.-E.), Fowler (D.) et Walshe (J.-M.). — *Biochem. J.*, 48, XIII, 1951.

21. Ducci (H.) et Katz (R.). — Cortisone, A.C.T.H. and antibiotics in fulminant hepatitis. *Gastro-Enterology*, 1954, 21, 357, 374.

22. Fahey (J.-L.). — Toxicité et élévation du taux de l'ammoniaque après administration intra-veineuse d'acides aminés chez l'homme. Action protectrice de l'arginine. *J. Clin. Invest.*, 36, 913, 1957.

23. Ferrand (M.). — Les ictères graves par hépatite virale en Algérie. *Rev. Prat.*, 21 sept. 1960, 2.635.

24. Fiessinger (N.), Michaux (L.) et Herbain (M.). — *Rev. de Méd.*, 47, N° 10, 1939.

25. Fontan, Verger, Mme Mullon et Péry (M.). — Coma hépatique de l'enfant traité avec succès par le glutamate de calcium intra-veineux. *Journ. Méd. Bordeaux*, 1956, N° 2.

26. Gabuzda (G.-J.), Phillips (G.-B.) et Davidson (C.-S.). — *New Engl. J. Med.*, 246, 124, 1952.

27. Gilbert (A.) et Carnot (P.). — Les fonctions hépatiques, 1 vol., Masson édit., Paris, 1902.

28. Giraud (P.), Bernard (R.), Orsini (A.), Maestraggi (Cl.), Raybaud et Wilson. — A propos de deux observations de coma par hépatite guéris. Influence respective de la cortisone et du glutamate de calcium. *Pédiatrie*, 1956, II, 8.

29. Greenstein (J.-P.), Winitz (M.), du Ruisseau (J.-P.) et Birnbaum (S.-M.). — Effet protecteur de l'arginine et de ses dérivés vis-à-vis de la toxicité de l'ammoniaque et mécanisme de la réaction. *Arch. Biochem. and Biophysics*, 62, 236, 1956.

30. Harper (H.-A.), Najarian (J.-S.) et Silen (W.). — Action de l'injection intra-veineuse d'acides aminés sur l'ammoniaque sanguin. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Méd.*, 92, 558, 1956.

31. Labadie (P.). — Les encéphalopathies porto-caves. *Rev. Prat.*, tome XI, N° 12, 21 avril 1961.

32. Labbe (M.) et Bith (H.). — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 28, 27, 1962.

33. Laborit et Coll. — *Presse Méd.*, 1958, 66, 2.125-2.128.

34. Lemaire (A.) et Varay (A.). — *Bull. Assoc. et Physio-Path. Foie et Nutrit.*, 1, 23, 1946.

35. Lestradet (H.). — Le traitement du coma hépatique par les perfusions d'arginine. Journées de Pédiatrie, Hôp. des enfants malades, mars 1958.

36. Loeper (M.). — Les hépatites, 1 vol., 259, Masson édit., Paris.

37. Mac Dermott (W.-J.), Hennemann (D.) et Laumont (G.). — Effets métaboliques de l'acide glutamique et de l'arginine dans le coma hépatique avec hyperammoniémie. *J. Clin. Invest.*, 36, 913, 1957.

38. Marie (J.), Lévêque (B.) et Quichaud (J.). — Coma hépatique au cours d'une hépatite épidémique chez une enfant de 8 ans. Traitement par la delta-cortisone, les antibiotiques et l'arginine intra-veineuse. Guérison. *Annales de Pédiatrie*, 76-77, 413, août-sept. 1960.

39. Milhaud (G.). — *Sem. Hôp. Paris* (*Arch. Biol. Méd.*), 29, B 134, 1953.

40. Mollaret (P.). — La mort par hémorragie digestive dans la poliomyélite. Pathogénie sympathique irritative et essai de traitement par infiltration novocaïnique bifrontale. *Méd. et Hyg.*, Genève, 15e année, N° 366, 30 juin 1957.

41. Mollaret et Coll. — *Rev. neurol.*, 1957, 96, 2, 93, 124.

42. Mollaret (P.), Bastin (R.), Goulon (M.), Rapin (M.), Lissac (J.) et Pocidalo (J.-J.). — Nouveaux essais de traitement des grands dérèglements neuro-végétatifs par procaïnisation intra-ventriculaire ou sous-arachnoïdienne avec respiration artificielle endo-trachéale. *Rev. neurol.*, 99, 1958, 501.

43. Murphi (T.-L.), Chalmers (T.-C.), Eckardt (R.-D.) et Davidson (C.-S.). — *New Engl. J. Méd.*, 239, 605, 1948.

44. Najarian (J.-S.) et Harper (H.-A.). — Action comparée de l'arginine et du glutamate de sodium sur l'ammoniaque sanguin. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Méd.*, 92, 560, 1956.

45. Najarian (J.-S.) et Harper (H.-A.). — Action de l'arginine sur l'ammoniaque sanguin. *Am. J. Méd.*, 832, 1956.

46. Najarian (J.-S.) et Harper (H.-A.). — Etiologie et traitement de l'intoxication par l'ammoniaque, associée à des atteintes hépatiques. *Surg. Gyn. and Obst.*, 106, 577, 1958.

47. Phillips (G.-B.), Schwarz (R.), Gabuzda (G.-J.) et Davidson (C.-S.). — *New Engl. J. Méd.*, 247, 239, 1952.

48. Rabinovitch (J.-M.). — *J. Biol. Chem.*, 83, 333, 1929.

49. Reynolds (T.-B.), Redeker (A.-G.) et Davis (P.). — Une étude contrôlée de l'arginine sur l'encéphalopathie hépatique. *Am. J. M.*, 25, 359, 1958.

50. Ridell (A.-G.) et Mac Dermott (W.-V.). — Hépatic coma. *Lancet*, 1, 1263, 1955.

51. Sarrouy (Ch.) et Mlle Clausse. — Les hépatites à virus de l'enfant. *Algérie Méd.*, juin 1959, N° 6, 557-577.

52. Schwarz (R.), Phillips (G.-B.), Gabuzda (G.-J.) et Davidson (C.-S.). — *J. Lab. Clin. Méd.*, 42, 499, 1953.

53. Schwarz (R.), Phillips (G.-B.), Gabuzda (G.-J.) et Davidson (C.-S.). — *J. Clin. Invest.*, 33, 984, 1954.

54. Seegmiller (J.-E.), Schwarz (R.) et Davidson (C.-S.). — *J. Clin. Invest.*, 33, 984, 1954.

55. Singh (I.-D.), Barclay (J.-A.) et Cooke (W.-T.). — Blood ammonia levels in relation to hépatic coma and the administration of glutamic acid. *The Lancet*, 1954, 266.

56. Snell (A.-M. et Butt (H.-R.). — *Tr. Ass. Am. Physicians*, 56, 321, 1941.

57. Stabenau (J.-R.) et Coll. — *J. Clin. Invest.*, 1959, 38, 373.

58. Stadie (W.-C.) et Van Slyke (D.-D.). — *Arch. Int. Méd.*, 25, 693, 1920.

59. Stahl et Coll. — *Rev. Fr. Etudes Clin. Biol.*, 1959, 4, 447.

60. Stahl (J.), Bockel (R.), Imler (M.), Kurtz (D.) et Mlle Frick. — L'ammoniémie dans les cirrhoses et ses complications. *Rev. Méd. Chir. Mal. Foie*, 3, 169, juin 1960.

61. Thiers (H.) et Vachez (L.). — *Ann. de Méd.*, 32, 5, 1932.

62. Vachon (A.), Lehman (H.), Grandmottet (P.) et Robert (J.). — Le traitement du coma hépatique par l'acide glutamique. *Lyon Méd.*, 1955, N° 5.

63. Van Caulaert (C.) et Deviller (C.). — *C. R. Soc. Biol.*, 111, 50, 1932, et 111, 739, 1932.

64. Vignalou (J.). — Thèse Doctor. Méd., Paris, 1939.

65. Vignalou (J.) et Henry (J.). — Rapport préliminaire concernant l'effet de l'arginine sur l'ammoniémie. Hospice d'Ivry, janvier 1958.

66. Vignalou (J.), Berthaux (P.) et Henry (J.). — Rapport préliminaire concernant l'effet de l'arginine sur l'ammoniémie. Hospice d'Ivry (Seine), 1958.

67. Walshe (J.-M.). — *Quart. J. Méd.*, 20, 421, 1951.

68. Walshe (J.-M.). — Effets de l'acide glutamique sur le coma hépatique. *The Lancet*, 1, 1.075, 1953.

69. Wolfe (S.-J.), Fast (B.-B.), Stormon (J.-M.) et Davidson (C.-S.). — Traitement du coma hépatique : utilisation de certains intermédiaires du cycle de Krebs de l'urée (L. Arginine et D.L. ornithine). *J. Lab. and Clin. Méd.*, 51, 672, 1958.